UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 211

LES CALCIFICATIONS CORNEO-CONJONCTIVALES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

par

Michel MOURGUES

Membres du Jury

MM.	DÉODATI	*Président*
	BOULARD	*Assesseurs*
	BEC	
	SUC	
	CONTÉ	*Suppléant*

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 211

LES CALCIFICATIONS CORNEO-CONJONCTIVALES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

par

Michel MOURGUES

Membres du Jury

MM.	DÉODATI	*Président*
	BOULARD	*Assesseurs*
	BEC	
	SUC	
	CONTÉ	*Suppléant*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

DIRECTION DE L'UNIVERSITE

M. LARENG	Président de l'Université
M. MATHIS	Vice Président
M. MONNIER	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN
M. ENJALBERT	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL.

HONORARIAT

M. LAZORTHES	Doyen honoraire
M. CALVET	Doyen honoraire
M. BRUSTIER	Doyen honoraire
M. VALLOIS	Professeur honoraire
M. PATIE	Professeur honoraire
M. DELAS	Professeur honoraire
M. RISER	Professeur honoraire

M. BUGNARD	Professeur honoraire
M. VINCENT	Professeur honoraire
M. MOREL	Professeur honoraire
M. BOUISSET	Professeur honoraire
M. CALMETTES	Professeur honoraire
M. THOMAS	Professeur honoraire
M. LAGROT	Professeur honoraire
Mme DULUCQ	Professeur honoraire

PROFESSEURS

M. DARDENNE	Clinique Médicale et Cardiologique	Purpan
M. GADRAT	Clinique Médicale Sud	Purpan
M. FICAT	Clinique Chirurgicale	Rangueil
M. POUILHES	Clinique Chirurgicale et Gynécologie	Rangueil
M. GRIMOUD	Clinique Chirurgicale B et du Cancer	Purpan
M. PASQUIER	Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	Purpan
M. RIEUNAU	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie ...	Purpan
M. ENJALBERT	Clinique et Chirurgie Cardio vasculaire	Rangueil
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	Purpan
M. LHEZ	Clinique des maladies des voies urinaires.....	Purpan

M. ARMENGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses	Purpan
M. SOREL	Clinique Médicale infantile et Puériculture	Rangueil
M. BARDIER	Clinique Médicale et la première enfance	Purpan
M. LAZORTHES	Clinique de Neuro-Chirurgie	Rangueil
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique	Rangueil
M. BONTONNIER	Clinique Obstétricale	Rangueil
M. CADENAT	Clinique Odonto-Stomatologique	Rangueil
M. DEODATI	Clinique Ophtalmologique	Rangueil
M. CALVET	Clinique O.R.L et Chirurgie Maxillo-faciale	Purpan
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-Phtisiologie	Purpan
M. RUFFIE René	Clinique Thumatologique	Purpan
M. MONROZIES	Accouchement et Obstétrique Sociale	Purpan
M. BASTIDE	Anatomie	Purpan
M. FABRE Jacques	Anatomie Pathologique	Purpan
	Anatomie Appliquée	
M. LARENG L.	Anesthésie et Réanimation	Purpan
Mme ENJALBERT	Bactériologie	Rangueil
M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A	Purpan
M. BRU	Biophysique Médicale B	Rangueil
M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale	Rangueil
M. VALDIGUIE P.	Chimie Biologique	Rangueil
M. MARQUES	Electro-Radiologie	Rangueil

M. BROUSSY Jean	Embryologie Générale	Purpan
M. RUFFIE Jacques	Hématologie	Purpan
M. BIMES	Histologie Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie.	Rangueil
M. MONNIER	Hygiène et Médecine Sociale	Purpan
M. DUCOS	Immunologie	Purpan
M. PLANQUES	Médecine Légale et Médecine du Travail	Purpan
M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale	Purpan
M. SENDRAIL	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	Rangueil
M. RIBAUT	Pathologie Médicale	Purpan
M. LAPORTE Yves	Physiologie	Rangueil
M. BAISSET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie	Rangueil
M. LAPORTE Jacques	Séméiologie et Clinique Médicale	Purpan
M. DARNAUD	Thérapeutique	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. GUILHEM	Histologie et Embryologie	Rangueil
M. BOUISSOU	Anatomie Pathologique	Rangueil
M. DOUSTE-BLAZY	Biochimie Médicale	Rangueil
M. PLANEL	Histologie et Embryologie	Purpan
M. CLAUX	Oto-Rhino-Laryngologie	Rangueil
M. BOULARD	Pathologie Médicale	Purpan
M. MONTASTRUC	Physiologie	Rangueil
M. BESSOU	Physiologie	Purpan

M. MIGUERES	Pneumo-Phtisiologie	Rangueil

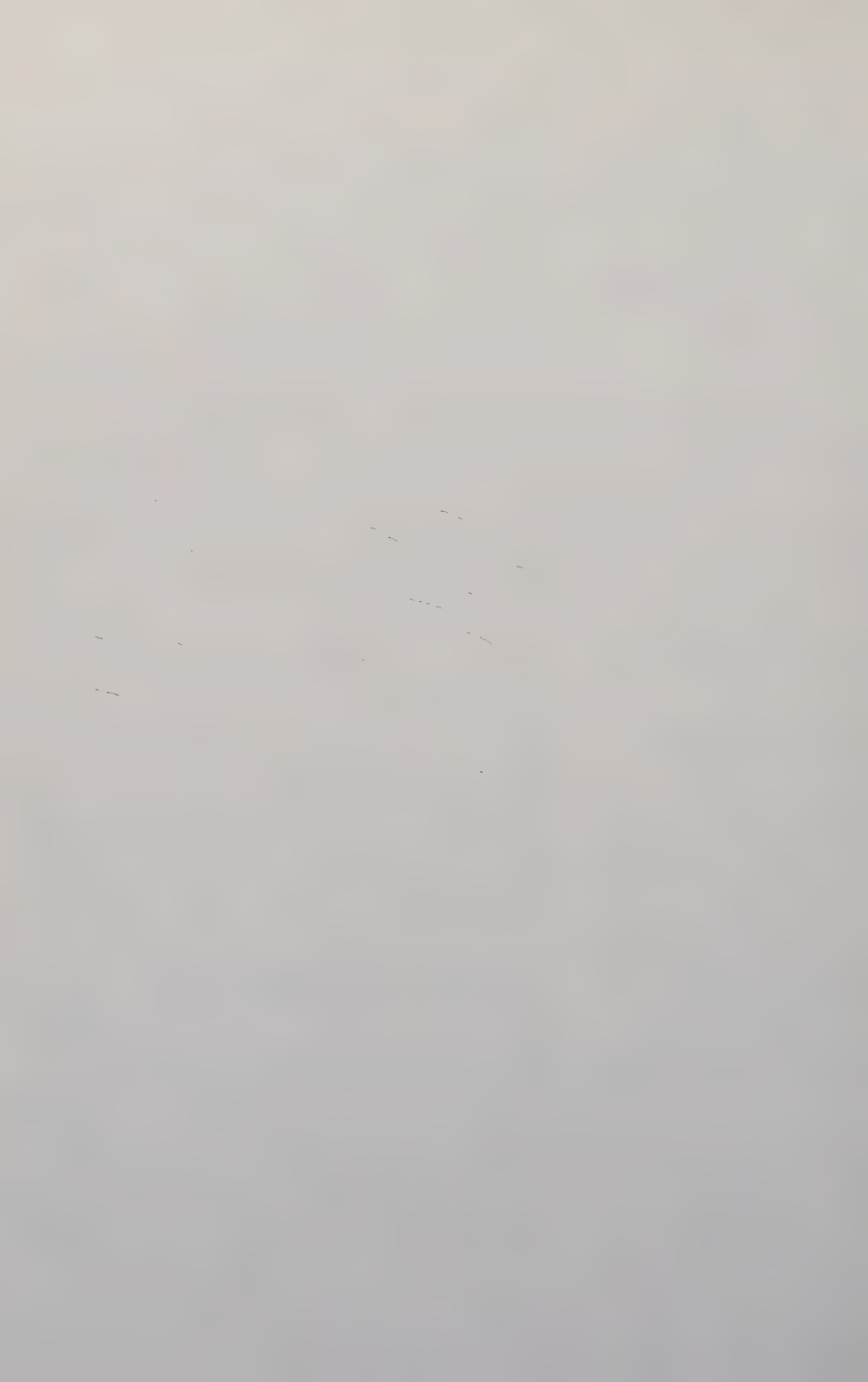
PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. FABRE Jean	Anatomie Pathologique.....	Purpan
Mme LARENG M.B	Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Purpan
M. VALDIGUIE Pierre	Biochimie Médicale	Rangueil
M. ESTRADE	Carcinologie	Purpan
M. GEDEON	Chirurgie Générale	Rangueil
M. SARRAZIN	Chirurgie Générale	Rangueil
M. ESCHAPASSE	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	Purpan
M. PONS	Electro-Radiologie	Purpan
M. ROULLEAU	Electro-Radiologie	Rangueil
M. BOLLINELLI	Médecine Générale et Thérapeutique	Purpan
M. ARLET	Médecine Générale	Rangueil
M. DALOUS	Pédiatrie	Purpan
M. ESPAGNO Jacques	Neuro-Chirurgie	Purpan
M. GAYRAL	Psychiatrie	Purpan
M. SUC	Médecine Générale Thérapeutique	Rangueil
M. REGNIER	Pédiatrie	Purpan
M. RIBET ..	Médecine Générale	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. JUSKIEWENSI	Anatomie et Organogénèse	Rangueil
M. VIRENQUE C.	Anesthésiologie	Rangueil
Mme DIDIER	Bactériologie-Virologie...	Rangueil

M. REGIS	Biophysique	Rangueil
M. GUIRAUD R.	Biophysique	Purpan
M. BOUNHOURE	Cardiologie	Rangueil
M. ESCAT Jean	Chirurgie Générale	Rangueil
M. COSTAGLIOLA	Chirurgie Générale	Purpan
M. PUEL	Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire	Rangueil
M. DUPRE	Dermatologie, Vénéréologie	Rangueil
M. PONTONNIER Georges	Gynécologie et Obstétrique	Rangueil
M. SOLEILHAVOUP	Histologie, Embryologie, Cytogénétique	Rangueil
M. BIERME R.	Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	Rangueil
M. RASCOL	Médecine Générale	Purpan
M. BES	Médecine Générale et Thérapeutique	Rangueil
M. FEDOU R.	Médecine Interne	Purpan
P. PUJOL	Médecine du Travail	
M. LE TALLEC	Médecine Interne	Rangueil
M. GREZES RUEFF	Médecine Légale	Purpan
M. CONTE Jean	Néphrologie	Purpan
M. LAZORTHES Y.	Neurochirurgie	Rangueil
M. UTHEZA Guy	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	Rangueil
M. LARROUY	Parasitologie	Purpan
M. ROCHICCIOLI	Pédiatrie, Génétique Médicale	Rangueil
M. ALBAREDE J.L	Pneumo-Phtisiologie	Purpan
M. JOVER	Pneumo-Phtisiologie	Rangueil
M. GERAL J.P	Physiologie	Rangueil



M. PAGES B.	Physiologie	Purpan
M. COMBES	Radiologie	Purpan
M. FOURNIE A.	Rhumatologie	Purpan
M. DENARD	Thérapeutique	Purpan
M. SALVADOR M.	Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie...	Purpan
M. PONTONNIER Francis	Urologie	Purpan

AGREGES

M. GAUBERT	Chirurgie Générale	Purpan
M. BAC	Ophtalmologie	Purpan

AGREGES LIBRES

M. SOUQUET	Chirurgie Générale	Purpan
M. GLEIZES	Pathologie Expérimentale	Purpan
M. DIEULAFE	Pathologie Chirurgicale	Rangueil
M. ESPAGNO G.	Obstétrique	Rangueil

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. LABOUCARIE	Psychiatrie	Purpan

ADMINISTRATION

M. PRINEAU J.P	Secrétaire Général de l'Université.

L'Université Paul SABATIER déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 Mai 1891)

Je dédie ce travail :

- A ma femme

- A mes parents
  en témoignage de ma gratitude et
  de ma très profonde tendresse.

- A mes beaux parents
  avec reconnaissance et affection

- A ma famille

- A tous mes amis.

Composition du Jury

Président	M. DEODATI	Professeur de Clinique Ophtalmologique, Chef de Service d'Ophtalmologie des Hôpitaux, Chevalier de la Légion d'Honneur;
Assesseur	M. BOULARD	Professeur de Pathologie Médicale, Médecin des Hôpitaux;
Assesseur	M. BEC	Professeur agrégé d'Ophtalmologie, Médecin des Hôpitaux;
Assesseur	M. SUC	Professeur de Médecine Générale et de Thérapeutique, Médecin des Hôpitaux;
Suppléant	M. CONTE	Professeur, M.C.A de Néphrologie, Médecin des Hôpitaux.

A notre Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur DEODATI

Professeur de Clinique Ophtalmologique,
Chef de Service d'Ophtalmologie des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Vous nous avez accueillis dans votre Service avec la plus grande bienveillance.

Nous sommes particulièrement sensibles à la sollicitude que vous nous avez toujours témoignée.

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueuse admiration.

A notre Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur BOULARD
Professeur de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

Vous avez accepté avec la plus grande gentillesse de juger ce travail.

Votre sens clinique et votre très grande curiosité médicale sont pour nous un exemple.

Nous sommes heureux de pouvoir vous témoigner nos remerciements et notre très vive admiration.

Monsieur le Professeur P.BEC
Professeur agrégé d'Ophtalmologie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré ce travail et soutenu tout au long de sa réalisation.

Nous sommes très sensibles à l'intérêt bienveillant que vous nous témoignez depuis notre arrivée dans le Service d'Ophtalmologie.

La clarté de votre enseignement et votre curiosité scientifique ont toujours fait notre admiration.

Veuillez trouver ici un faible témoignage de notre dévouement et de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur SUC
Professeur de Médecine Générale et de Thérapeutique,
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez reçu dans votre Service avec la plus grande bienveillance, nous permettant ainsi de relever un grand nombre de nos observations chez les dialysés rénaux.

Veuillez trouver ici l'expression de nos respectueux remerciements pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi nos juges.

Monsieur le Professeur CONTE
M.C.A. de Néphrologie,
Médecin des Hôpitaux.

Nous vous remerçions de bien vouloir juger ce travail et nous vous assurons de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur FRONTON
Professeur Agrégé du Val de Grace

A Monsieur le Docteur BECHAC
Ancien Chef de Clinique Ophtalmologique à la Faculté

A Monsieur le Docteur DELFOUR
Ancien Chef de Clinique de la Faculté

A Monsieur le Docteur CAMEZIND
Chef de Clinique Ophtalmologique à la Faculté

A Monsieur le Docteur LABRO
Chef de Clinique Ophtalmologique à la Faculté

A Monsieur le Docteur ARNE
Interne des Hôpitaux

Avec toute mon amitié.

Nous remerçions l'INSTITUT CHIBRET qui a bien voulu mettre à notre disposition son service de documentation.

LES CALCIFICATIONS CORNEO - CONJONCTIVALES

- I N T R O D U C T I O N -

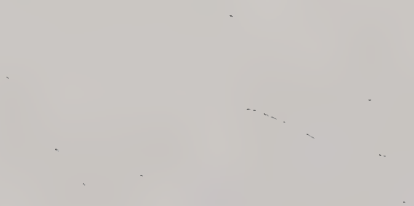
La présence de dépôts de calcium au niveau de la cornée et de la conjonctive est fréquemment constaté à l'examen à la lampe à fente. Ils sont peu connus ou négligés par l'ophtalmologiste praticien car le plus souvent ils n'entraînent aucun trouble et sont une découverte d'examen systématique. Lorsqu'ils sont visibles à l'éclairage oblique, ils peuvent entraîner une baisse d'acuité visuelle.

- L'intérêt de leur étude repose surtout sur leur étiologie :

- les uns sont d'origine dystrophique, c'est le cas des ceintures blanches limbiques, et des kératites en bandelette que l'on rencontre sur des yeux pathologiques;

- les autres sont dus à un trouble du métabolisme phosphocalcique.

Notre participation à cette étude est fondée sur 21 observations que nous avons recueillies à la Clinique Ophtalmologique de l'Université Paul Sabatier. Leur étude présente aussi un intérêt physiopathologique et clinique : la constatation de tels dépôts cornéens peut amener la recherche d'un trouble métabolique phosphocalcique général. Associée à une uvéite, elle peut faire poser le diagnostic de rhumatisme articulaire chez l'enfant.



Nous diviserons cette étude en six chapitres :

- dans le premier nous étudierons les notions générales sur le métabolisme calcique et les calcifications pathologiques, dans le second nous envisagerons la physiopathogénie des calcifications; l'étude clinique et étiologique puis l'anatomopathologie fera l'objet des chapitres suivants et nous permettra d'envisager le traitement.

Nous diviserons cette étude en six chapitres :

- dans le premier nous étudierons les notions générales sur le métabolisme calcique et les calcifications pathologiques, dans le second nous envisagerons la physiopathogénie des calcifications; l'étude clinique et étiologique puis l'anatomopathologie fera l'objet des chapitres suivants et nous permettra d'envisager le traitement.

I

NOTIONS GENERALES SUR LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ET LES CALCIFICATIONS PATHOLOGIQUES

A. - LE METABOLISME CALCIQUE

B. - LES DIFFERENTS TYPES DE CALCIFICATIONS PATHOLOGIQUES

C. - CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES CALCIFICATIONS

D. - NATURE PHYSICOCHIMIQUE DES CALCIFICATIONS.

I NOTIONS GENERALES SUR LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE ET LES CALCIFICATIONS PATHOLOGIQUES.

Nous étudierons successivement des notions générales sur le métabolisme calcique, avant d'envisager les différents types de calcifications et leur classification étiologique.

A - LE METABOLISME CALCIQUE

a) Le calcium

HISTOTIQUE :

C'est au début du XIX siècle que le chimiste anglais Davy isola le calcium du chlorure de calcium par électrolyse. Ce n'est qu'un siècle plus tard qu'il prit une importance biologique lorsque en 1901 le physiologiste américain Loeb montra que des soubresauts musculaires étaient provoqués chez l'animal par injection intraveineuse de solution de sels minéraux ayant pour caractère commun de précipiter le calcium. Puis furent mise en évidence les relations entre tétanie et perturbations de l'équilibre calcique.

LE ROLE DU CALCIUM

De nos jours on a montré que le calcium avait une fonction importante dans de nombreux mécanismes biologiques :

- le calcium joue un rôle dans la perméabilité des

membranes cellulaires, contribuant à établir un équilibre identique entre la cellule et le liquide extra cellulaire.

- Un rôle dans la régulation de l'excitabilité neuro musculaire.

- Il intervient dans l'activation de nombreux systèmes enzymatiques, coagulation du sang, cholinesterase.

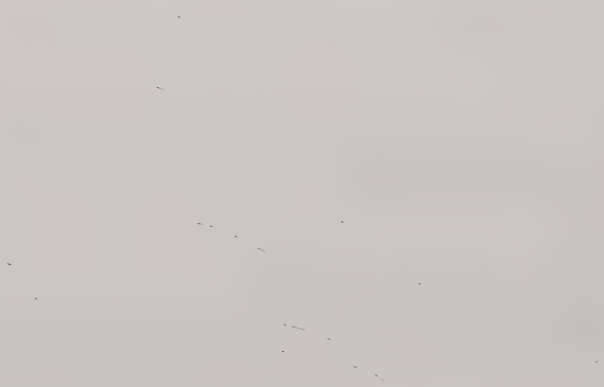
- Il joue enfin un rôle dans la croissance, un rôle mécanique dans les os et les dents.

LA REPARTITION DU CALCIUM DANS L'ORGANISME.

Le calcium sanguin a pour particularité d'être à une concentration très régulièrement fixe. Son taux est de 100mg, + ou - 5mg par litre. Les variations de cette calcémie sont toujours en rapport avec des états pathologiques.

- Le calcium du sérum sanguin est fait pour 65% de calcium diffusible et pour 35% de calcium lié ou non diffusible.

- Le calcium diffusible se présente pour la plus grande partie sous forme de calcium ionisé; c'est cette fraction qui serait physiologiquement active; l'autre partie comprend une petite quantité de sels de phosphates, bicarbonates, citrates.



- Le calcium lié ou non diffusible est lié aux protéines dans une proportion de 3/4 à l'albumine et du 1/4 aux globulines. Ceci peut expliquer les troubles de la calcémie, lors d'hyperprotidémie. Le calcium lié augmentant, le calcium diffusible et la calcémie s'abaisse.

. La totalité du calcium des liquides extra cellulaires peut être estimée à 1gr.

. Le calcium intra cellulaire est à un taux très faible, l'ensemble du calcium des parties molles pouvant être évalué à 10gr.

. Le calcium osseux constitue la presque totalité du calcium du corps, les 99%, soit environ 1kg, il est fait essentiellement de phosphate de calcium et accessoirement d'autres sels. La matière minérale de l'os est sous forme cristalline. Les sels sont des hydroxyapatites.

. L'équilibre si important de la calcémie est réalisé par les échanges incessants entre le calcium extracellulaire et les cristaux de l'os.

b) La régulation de la calcémie

La principale régulation du taux du calcium dans le sang est assurée par les glandes parathyroïdiennes; l'hormone parathyroïdienne agissant sur des effecteurs qui sont les os, les reins et le tube digestif.

L'autre élément essentiel du métabolisme calcique étant constitué par la Vitamine D., laquelle agit principalement sur l'absorption digestive.

Le second facteur hormonal est la calcitonine ou thyrocalcitonine qui au contraire de la parathormone a une action hypocalcémiante; l'équilibre avec l'hormone parathyroïdienne réglant de façon très précise la calcémie normale.

Nous allons étudier successivement le rôle de l'hormone parathyroïdienne, de l'hormone hypocalcémiante, de la vitamine D, et des facteurs d'adaptation de l'équilibre calcique au niveau du rein et de l'intestin.

1) La parathormone

- La sécrétion de parathormone est stimulée par la chute du calcium;

- son action est multiple :

au niveau du squelette, elle libère le calcium de l'os, provoque une déminéralisation et une destruction du squelette;

au niveau du rein, elle augmente la phosphodiurèse et pour certains auteurs la réabsorption tubulaire du calcium, elle empêcherait la fuite du calcium par le rein;

. elle provoque une dépolymérisation des mucopolysaccharines;

. elle a une action sur les ostéoclastes;

. au niveau de l'intestin, elle augmenterait l'absorption intestinale du calcium;

. elle maintient un équilibre entre calcémie et phosphatémie. Lorsque la calcémie augmente il y

a baisse de la phosphatémie.

Notons que la vitamine D est nécessaire pour qu'elle ait une action; notamment au niveau de l'intestin, la parathormone n'exerce son action sur la paroie du tube digestif que par l'intermédiaire de la vitamine D.

2) La calcitonine ou thyrocalcitonine

De découverte récente grâce aux travaux de Copp (1958), de Hirch (1963), Foster (1968), Moselly, Tennebrousse en 1968, elle est caractérisée par sa rapidité d'action entraînant une baisse de la calcémie.

- Elle agit en freinant la libération du calcium osseux.
- Elle a pour stimulus l'hypercalcémie même légère.
- Pour certains auteurs la thyrocalcitonine serait à l'origine d'ostéoporose chez les vieillards.

3) La vitamine D

Dite vitamine antirachitique a de nombreuses actions communes avec la parathormone. Son action est variable suivant son dosage et suivant les

besoins en calcium elle agit en effet :

- au niveau du squelette

  . à dose faible elle favorise l'ostéogénèse
  . à dose forte elle augmenterait l'ostéolyse et la calcémie.

- au niveau de l'intestin

  région post pilorique du grêle, elle favorise l'absorption du calcium. Une dose faible de vitamine D est nécessaire.

- au niveau du rein

  . à dose faible elle diminuerait la calciurie et la phosphoturie,
  . à dose forte elle l'augmenterait.

L'action prépondérante de la vitamine D se fait cependant au niveau de l'absorption digestive du calcium.

Ceci explique que des troubles digestifs sont susceptibles de retentir sur l'absorption du calcium (déficits biliaires, diarrhées graisseuses dont entéropathie du gluten et la sprue).

4) D'autres facteurs entrent en jeu dans la régulation de la calcémie, mais de façon moindre.

- Tout d'abord le PH

  . une acidose entraînant une augmentation de la calcémie;
  . l'alcalose la diminution;
  . l'anoxie augmente la concentration en calcium.

- Enfin diverses hormones :

  - la cortisone : diminuerait l'absorption intestinale,
    ralentirait l'ostéogénèse.

  - hormone tyroïdienne : favoriserait l'ostéolyse.
    augmenterait l'excrétion intestinale.

  - hormone somatotrope : augmenterait l'absorption intestinale,
    favoriserait l'ostéolyse, et
    augmenterait la calciurie.

  - L'hormone sexuelle enfin jouerait un rôle d'anabolisant osseux.

CONCLUSION :

L'équilibre de la calcémie est donc réalisé par des échanges incéssants entre le calcium extracellulaire et les cristaux osseux.

Les facteurs d'adaptation de cet équilibre se trouvent au niveau de l'intestin, au niveau du rein. Le mécanisme régulateur est assuré par la PARATHORMONE, la CALCITONINE et par la VITAMINE D.

B - LES DIFFERENTS TYPES DE CALCIFICATIONS PATHOLOGIQUES.

Nous possédons donc de nos jours des vues assez précises, grâce notamment à l'étude des radioisotopes, sur les données quantitatives du métabolisme calcique au point de vue de son absorption, de ses excrétions et de ses régulateurs; mais en ce qui concerne les mécanismes de transfert, il y a de nombreux problèmes, et beaucoup de solutions proposées; notamment le phénomène de calcification qui résulte de l'accumulation de sels de chaux dans un tissu n'est pas encore bien connu.

Normalement la calcification n'intéresse que les os et les dents; lorsque tout autre tissu est le lieu de dépôt de calcium, on dit qu'il y a calcification pathologique ou calcinose.

Nous pouvons distinguer deux grands types de calcifications pathologiques :

1) l'un lié à un trouble du métabolisme phosphocalcique, à une augmentation de la calcémie;

2) l'autre lié à des facteurs locaux tel que la nécrose.

Soulignons d'ores et déjà que cette distinction est souvent difficile à faire, car il existe souvent une intrication entre ces deux types; en effet, deux facteurs sont liés : le taux du calcium d'une part, le caractère du substrat sur lequel celui-ci se déposera d'autre part.

Par ailleurs, notons que l'exploration des sécrétions parathyroïdiennes et de l'apport du calcium est difficile; de même que l'étude des facteurs locaux tel que le PH et l'altération des cellules ou des fibres d'un tissu.

C - CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES CALCIFICATIONS PATHOLOGIQUES

Nous terminerons l'étude des notions générales sur les calcifications par une classification étiologique de celles des tissus mous, ce qui nous permettra de mieux intégrer les cacifications cornéo conjonctivales dans le cadre de la pathologie générale.

Nous avons distingué deux grands types de calcifications :
- l'un lié à des facteurs locaux,
- l'autre à un trouble du métabolisme phosphocalcique; au sein de ces deux groupes, nous allons classer les différentes causes.

1 LES CALCIFICATIONS DUES A UNE ATTEINTE DU TISSU

Un premier groupe est constitué par les calcifications assosiées à une atteinte localisée par un agent connu, on peut les appeler "calcifications dystrophiques". Parmi les causes nous citons :

- les traumatismes mécaniques,
- les néoformations bénignes, malignes,
- les corps étrangers,
- les infections parasitaires,

- les désordres de la circulation, veineuse et artérielle,
- les phénomènes infectieux,
- les anomalies congénitales.

Le second groupe est constitué par les calcifications associées à une atteinte du tissu, gralisée, d'origine inconnue, telle que: l'arthrite rhumatoïde, la sclérodermie, le syndrome de Raynaud, les dermatomyosites, le lupus érythémateux.

II LES CALCIFICATIONS DUES A UNE ANOMALIE DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

que l'on peut appeler aussi "CALCIFICATIONS METASTATIQUES", les troubles étant éloignés du lieu de dépôt. Parmi les causes nous relevons :

- les hyperparathyroïdismes,
- les intoxications à la vitamine D,
- les sarcoïdoses,
- les insuffisances rénales,
- les maladies destructives osseuses : carcinoses métastatiques, ostéomyélite, myélome multiple , leucémie, maladie de Paget.

La plupart de ces causes seront retrouvées au niveau de l'oeil; nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de calcifications cornéo conjonctivales associées à une atteinte généralisée du tissu d'origine inconnue.

D - NATURE PHYSICO CHIMIQUE DES COMPOSES MINERAUX DU CALCIUM DANS LES CALCIFICATIONS.

Il est à noter que dans les deux types de calcification (physiologique osseuse et pathologique des tissus moux) les composés minéraux sont de structure physique et chimique identique.

Dans le tissu osseux on le retrouve sous forme de fluoroapatite (Ca 10 (Po4) 6 Fe2 ou bien d'hydroxyapatite Ca (Po4) 6 OH2. En dehors des os ils sont sous forme microcristalline d'hydroxyapatite c'est à dire de phosphocarbonates de calcium, de valériate ou d'argonites (carbonates de calcium avec des traces de phosphates) on peut y trouver lié encore des traces de magnésium et de fer. (Pollicard 1967)

La forme microcristalline d'hydroxyapatite serait localisée dans les mitochondries des cellules. Pour Rasmussen la parathormone accélèrerait la sortie du calcium hors des mitochondries.

II

PHYSIOPATHOGENIE

A. - PHYSIOPATHOGENIE GENERALE DU PHENOMENE DE CALCIFICATION

B. - PHYSIOPATHOGENIE DES CALCIFICATIONS CORNEO CONJONCTIVALES.

II PHYSIOPATHOGENIE

Avant d'aborder la physiopathogénie des calcifications cornéo conjonctivales, nous allons envisager celle du phénomène de calcification en général.

1 - PHYSIOPATHOLOGIE GENERALE DU PHENOMENE DE CALCIFICATION

De nombreuses études ont été faites au sujet du phénomène de calcification. Cependant le mécanisme exact par lequel des aggrégats invisibles de carbonate ou de phosphate de calcium sont produits à partir de composants invisibles présents dans le sang n'est pas parfaitement connu.

Nous exposerons ici une théorie soutenue par Weeler (1960); elle est basée surtout sur la tension en CO2 des milieux et de la valeur du produit Ca x P.

Ainsi pour une tension normale de dioxide de carbone le sérum sanguin et le liquide intercellulaire sont saturés essentiellement d'ions phosphates et d'ions calciums. Si une augmentation d'ions calciums survient ou une diminution compensatrice d'ions phosphates, ou bien l'inverse, on assiste à une précipitation de phosphates de calcium jusqu'alors insolubles; en d'autres termes un sel insoluble est précipité quand le produit Ca x P dépasse une certaine limite pour une tension de CO2 donnée.

- en effet si la tension de carbone diminue le milieu tend à devenir plus alcalin. Les phosphates de calcium précipiteront, les ions Ca et phosphate ne pouvant être maintenus en solution.

- Les phénomènes seront retrouvés dans les deux types de calcifications pathologiques.

1°) La précipitation de phosphate de calcium peut survenir dans les états pathologiques qui entraînent une augmentation d'ions phosphate ou calcium ou des deux dans le liquide interticiel, et le sérum sanguin. Il y a calcification lorsque l'augmentation est assez grande pour dépasser le produit de solubilité $Ca^{+} \times P^{+}$; des sels ordinairement sont précipités dans les tissus tels que les poumons, les reins, l'estomac où la tension en dioxide de carbone est normalement basse et notamment au niveau de la cornée.

2°) L'autre type de calcification survient en présence d'un taux normal d'ion calcium et phosphate dans le sérum sanguin et le liquide extracellulaire. On pense qu'il y aurait une action d'un système enzymatique local qui libèrerait les ions phosphates de substances appropriées. Les travaux de Seyle, de Seifert (1965), Levime (1967) ont montré expérimentalement que la calcification est précédée d'une diminution locale du taux de la succinodeshydogénèse et d'une élévation des phosphates alcalines et acides ainsi que du taux de mucoplisaccharides acides qui formeraient des complexes avec le calcium.

Pour Albright et Renfenstein au niveau du tissu osseux, il existe des enzymes qui libèrent l'ion phosphate; l'augmentation locale d'ions phosphates

élèverait le produit Ca x P au delà du seuil de solubilité et une précipitation de phosphates de calcium surviendrait.

Gomori (1943) montrait un processus similaire au niveau des tissus lésés; de tels tissus serviraient de subtrat pour une enzyme qui libèrerait du phosphore. De plus la tension en dioxide de carbone dans les tissus lésés est plus basse, de sorte que moins d'ions calciums et phosphates peuvent être maintenus en solution.

Retenons donc cette théorie l'importance du produit Ca x P dans le milieu, de la tension en CO2, du PH d'une part et d'autre part le rôle des "matrices calcifiables" suivant le terme de Hass.

2 - PHYSIOPATHOGENIE DES CALCIFICATIONS CORNEO CONJONCTIVALES.

De même la pathogénie des calcifications cornéo-conjonctivales n'est pas encore bien élucidée, de nombreux facteurs semblent intervenir et s'intriquer.

Nous envisagerons tout d'abord les faits expérimentaux, puis nous exposerons les facteurs pouvant être responsables de la localisation cornéenne particulière et enfin les différentes théories des mécanismes de dépôts de calcium.

1°) Sur le plan expérimental : on peut retenir les travaux de Von Hippel, d'Economon et plus récemment de Doughman.

- Von Hippel en 1928, le premier, a mis en évidence le rôle de l'altération du globe oculaire sur la génèse des kératites en bandelette. L'expérimentation a été faite sur des lapins : cet auteur constata qu'après ligature des veines vortiqueuses, au bout d'un délai d'une vingtaine de jours apparaîssait une kératite en bandelette.

- Economon (23) et ses collaborateurs en 1963 ont tenté de montrer le rôle de l'hypercalcémie; en fait ils n'ont noté de kérathopatie en bandelette que chez des lapins hypercalcémiques, ayant en même temps une uvéite.

- Plus récemment Doughman (21) en 1969 a prouvé que les rayons ultra violets et l'hypercalcémie ne rentreraient pas en jeu dans la production de cette lésion. L'expérimentation a été faite sur six lots de lapins :

. dans le 1er groupe les auteurs ont provoqué une uvéite et une intoxication à la vitamine D; dans 100 % des cas ils ont noté l'apparition d'une kératite en bandelette vers le 16ème jour.

. dans le 2ème groupe, ils ont montré que l'existence seule d'une uvéite n'était pas suffisante pour provoquer la kératite.

. dans le 3ème groupe que la seule intoxication à la vitamine D n'était pas non plus suffisante.

. Dans le 4ème groupe, ils ont mis en évidence l'effet de l'occlusion des paupières qui prévient l'apparition de la lésion.

. Dans le 5ème groupe, mettant les lapins dans une obscurité totale à l'abri des effets des radiations ultra-violettes, ils ont constaté qu'en présence d'une uvéite et d'une intoxication à la vitamine D, la kératite en bandelette se développait comme dans le 1er groupe.

. Dans le 6ème groupe enfin, ils ont fait une injection intravitréenne d'acide sulfonique polyéthylène en association avec une intoxication à la vitamine D qui a entraîné le développement d'une kératite en bandelette.

2°) Quels sont les facteurs pouvant être responsables de la localisation particulière de ces calcifications.

Que ce soit des calcifications dystrophiques ou bien métastatiques, elles ont toutes deux des caractères de localisation identiques. Elles siègent dans les couches superficielles de la cornée au niveau de la membrane de Bowman dans l'aire de la fente palpébrale, plus fréquemment côté nasal.

- Leur siège superficiel :

Nous verrons dans l'étude anatomopathologique qu'il existe dans ces affections en premier lieu, une altération de la membrane basale. Cette basale comme toutes les basales a un rôle mal connu. Il semble qu'elle conditionne les échanges

entre deux milieux. Elle jouerait le rôle de tamis. Elle serait le lieu d'échanges entre l'épithélium et le stroma. Les membranes basales n'ont pas en effet une constitution fixe. Elles contiennent des polysaccharides, des phospholipides et de la réticuline. Elles sont le siège de polymérisation et de dépolymérisation, leur concentration peut varier dans une large proportion par la prise ou le rejet d'éléments à poids anatomique élevé, tel que le calcium ou le fer.

On note par ailleurs semblablement qu'en pathologie générale lesmembranes basales (tubes rénaux, vaisseaux) sont le lieu de dépôts : de carbonate de calcium, de phosphocarbonate, de silice et de composés ferrugineux.

La cornée possède donc de par sa constitution une affinité pour fixer le calcium. Elle est une "matrice calcifiable".

- La localisation paralimbique

Elle peut s'expliquer par les caractères anatomiques de cette région.

Elles sont situées non loin de l'angle iridocornéen et du canal de Schlemm où circule l'humeur aqueuse. C'est une zone où se terminent les vaisseaux limbiques.

Le limbe horizontal est plus souvent atteint : l'empiètement scléral y est beaucoup moins marqué qu'au limbe vertical.

Elles sont aussi toujours situées dans l'aire de la fente palpébrale; c'est à dire sur la surface cornéenne qui est la plus en contact avec l'air ambiant; zone qui est aussi incomplètement recouverte

la nuit; il semble donc que le rôle de l'évaporation soit prépondérant dans cette localisation. Expérimentalement Doughman et Economon ont montré chez le lapin que l'occlusion des paupières préviendrait la survenance de la kératite en bandelette.

La localisation plus fréquente côté nasal, serait due à l'action de l'orbiculaire. La courbure de ce muscle est en effet plus grande côté nasal; la pression par ce fait serait plus infime.

- Quels sont les différents facteurs pouvant expliquer la précipitation des sels de calcium.

1°) Pour de nombreux auteurs, elles feraient suite à une forme de dégénérescence hyaline. Sugar et Kobernick (50) notent de plus un rapport entre trois éléments :
pinguécula - pterygion - ceinture blanche :

- chacune de ces lésions est localisée dans l'aire de la fente palpébrale;

- chaque élément de la triade est plus fréquemment retrouvé côté nasal;

- chaque élément montre un aspect histologique semblable, avec atteinte du tissu élastique et dégénérescence hyaline.

Conrad (1957) note aussi ce rapport entre ceinture blanche limbique et pinguécula.

2°) Hery (57) (1952) puis Vrabeck (57) (1956) feraient jouer un rôle à l'intervention. Vrabeck

souligne une hypertrophie des nerfs cornéens; la kératite en bandelette serait un trouble neurotropique.

3°) L'alcalose relative de la surface de la cornée favorise la précipitation des sels de calcium qui sont moins solubles en milieu alcalin. Pour Berlyne (5) (1957) l'élimination de CO2 est plus rapide au niveau de la surface de la cornée, par ce fait la pression en CO2 s'abaisse et le PH devient plus alcalin.

4°) Cogan (18), de plus, fait remarquer que l'évaporation augmente la concentration en électrolytes.

5°) Le rapport : calcium x phosphore dans le sang joue un rôle certain. La fréquence des calcifications métaboliques augmenterait quand ce rapport serait supérieur à 75. Abrams (1) et plus récemment Bec Ph. (3) notent ce fait dans leur publication.

6°) La parathormone, nous l'avons noté, jouerait aussi un rôle déterminant, selon Rassmussen.

III - ETUDE CLINIQUE

A - CALCIFICATIONS CORNEENNES

- CEINTURE BLANCHE LIMBIQUE
- KERATITE EN BANDELETTE
- DYSTROPHIES CICATRICIELLES

B - CALCIFICATIONS CONJONCTIVALES

III - ETUDE CLINIQUE DES CALCIFICATIONS CORNEO CONJONCTIVALES

Les calcifications visibles à l'oeil nu ou à la lampe à fente se présentent sous différents aspects cliniques; nous décrirons tout d'abord l'aspect des calcifications au niveau de la cornée (ceinture blanche, et kératite en bandelette) et puis les calcifications au niveau de la conjonctive.

I - LES CALCIFICATIONS CORNEENNES

Il faut surtout distinguer deux grands types : les ceintures blanches de Vogt et les kératites en bandelette, et un groupe constitué par les calcifications "cicatricielles".

Les ceintures blanches et les kératites en bandelette ont de nombreux points communs et la distinction en est souvent difficile :

- sur le plan évolutif : une kératite en bandelette à son stade de début a le même aspect que la ceinture blanche limbique; la ceinture pouvant être considérée comme une forme avortive de la kératite en bandelette

- sur le plan anatomique : elles se caractérisent toutes deux par une atteinte de la membrane basale.

a) LES CEINTURES BLANCHES LIMBIQUES DE VOGT

Elles furent décrites tout d'abord par Koeppe (36) en 1917, puis plus en détail par Vogt (56)

(1921 et 1930), son nom reste attaché à elles.

C'est une opacité symétrique, blanc jaune formant un demi croissant de lune, entourant concentriquement le limbe, se développant en superficie dans la zone inter palpébrale, plus fréquemment côté nasal que temporal.

Au biomicroscope elle est mieux vue en coupe oblique ou en rétroillumination; les opacités siègent au niveau de la membrane de Bowman, soit localisées au limbe lui même, soit séparées de lui par un espace clair.

La plupart du temps elles sont très bien tolérées ne se traduisant par aucun signe fonctionnel, elles sont une découverte d'examen systématique.

Elles sont souvent associées avec des dépôts phosphocalciques sur la conjonctive bulbaire; on note souvent l'existence de corps de Hassal Henle (Sala 1933 - Saguer 193 - Colombo 1943) fréquemment aussi celle d'un gérontoxon (Collier) (18); des lésions de steatoses secondaires précèdent quelquefois l'apparition de l'arc limbique et souvent s'intriquent.

Vogt décrivait deux types de ceinture :

- le type 1 caractérisé par :
  - une extrémité peu effilée,
  - une surface antérieure peu saillante pouvant dépasser l'aire de la fente palpébrale,
  - un aspect troué semblable à celui que l'on retrouve dans les kératites en bandelette,
  - séparé par un espace clair au niveau du lymbe scléro cornéen.

- le type II caractérisé par :
  - une extrémité effilée comme prolongée par des ramifications terminales oblitérées des capillaires limbiques,
  - une surface antérieure saillante,
  - pas ou peu d'intervalle clair,
  - une surface qui ne dépasse pas l'aire palpébrale.

b) LA KERATITE EN BANDELETTE

C'est une forme de dégénérescence qui a été décrite depuis longtemps; la première description remontant en 1848 par Dixon, elle fut ensuite étudiée par Bowman (1849), Arlt (1850), Fuchs (1918), plus récemment par Francheschetti (25), Paul et Linca Bonnet (11), Berteaux (8).

Elle est caractérisée par une infiltration calcaire de la cornée qui s'étend transversalement dans l'aire de la fente palpébrale souvent bilatérale et volontiers asymétrique.

Le début se traduit par un léger trouble de la membrane de Bowman avec des trous ronds. Des mois et des ans peuvent passer avant qu'elle paraîsse macroscopiquement visible (Koby 1924). Il est à noter quelquefois un mode d'installation rapide; Smiley (1957) note l'apparition d'une kératite en bandelette dix semaines après une poussée d'iridocyclite.

Elle s'installe sans bruit débutant en général à chaque extrémité du diamètre transversal de la

cornée près du limbe en regard de la fente palpébrale (3 heures et 9 heures). Les deux languettes progressent l'une vers l'autre, leur réunion et leur extension constitueront une large bande de 4 à 5 millimètres de haut placée en travers de la cornée dans son aire exposée et un peu au dessous de son diamètre horizontal. La partie supérieure reste intacte.

L'opacité à ses extrémités n'atteint pas le limbe, elle est blanc grisâtre, ponctuée par des trous bruns qui indiqueraient le passage de nerfs cornéens.

Au biomicroscope le siège est antérieur, marquée par une infiltration granuleuse au dessous de l'épithélium antérieur.

La sensibilité cornéenne est normale; en cours d'évolution l'épithélium peut devenir oedémateux et être le siège d'érosion.

Il n'y a aucune symptomatologie douloureuse tant que l'épithélium reste intact, mais quand la surface devient rugueuse l'irritation peut être importante et constante.

Le trouble de l'acuité visuelle est naturellement fonction du degré d'opacité mais le plus souvent peu important.

c) LES CALCIFICATIONS "DYSTROPHIQUES CICATRICIELLES" sont celles qui surviennent sur un tissu enflammé ou sur une aire de dégénérescence graisseuse ou hyaline; on retrouve cette infiltration calcique essentiellement au niveau des vieux ulcères, des leucomes.

Les dépôts de calcium sous forme de fins granulés sont le plus souvent localisés sur la membrane

de Bowman ou dans les couches superficielles du stroma.

Le diagnostic différentiel des deux premiers types de calcification sera fait :

- en premier lieu avec le gérontoxon, l'opacité apparaît d'abord dans les couches inférieures de la cornée, région de descemet, puis supérieures, il est généralement localisé en haut et en bas de la cornée.

1) avec les dégénérescences annulaires,

2) avec la dégénérescence cristalline périphérique qui siège dans les couches antérieures et postérieures du stroma cornéen toujours associé avec une hypercholestérolémie,

3) avec les dépôts dans les porphiries,

4) avec les dépôts de cystine du syndrome de Lignac - Fanconi. Ils occupent dans la cornée toute l'épaisseur du parenchyme et sont plus denses à la périphérie qu'au centre,

5) avec les dépôts de mucopolysaccharides dans la maladie de Hurler; où les opacités se développent dans la cornée en carte de géographie et sont localisées dans et sous la membrane de Bowman,

6) avec le cercle de Kayser Fleischer : les dépôts métalliques verts sont localisés à la périphérie et exclusivement dans les couches les plus profondes; les granulés se trouvent dans et sous l'endothélium et peuvent pénétrer dans la Descemet, qui est parfois épaissie.

II - LES CALCIFICATIONS CONJONCTIVALES.

Elles sont associées très fréquemment avec les calcifications cornéennes mais peuvent aussi être isolées.

Les dépôts de calcium apparaîssent tout d'abord près du limbe entourant le bord cornéen dans la région de l'ouverture palpébrale. Une plaque blanche dense peut se former, elle a tendance à s'étendre vers l'extérieur sur le méridien horizontal. Les dépôts blancs sous épithéliaux sont fréquemment en plus grand nombre le long des vaisseaux; quelquefois les dépôts surélévant la membrane conjonctivale peuvent donner lieu à une réaction inflammatoire, folliculaire qui provoque une hyperhémie conjonctivale; c'est l'oeil rouge que décrit Berlyne (6) dans les insuffisances rénales.

Dans les formes très évoluées la conjonctive peut être presque entièrement calcifiée, c'est la forme décrite par Leber sous le nom de "conjonctivite pétrifiante".

Des calcifications conjonctivales peuvent enfin se retrouver au niveau des plaques hyalines.

Notons enfin qu'au niveau de l'oeil on peut observer d'autres calcifications; ainsi Heath (35) (1961) a décrit des dépôts de calcium dans la sclérotique et dans le corps ciliaire chez des sujets présentant une hypercalcémie.

II - LES CALCIFICATIONS CONJONCTIVALES.

Elles sont associées très fréquemment avec les calcifications cornéennes mais peuvent aussi être isolées.

Les dépôts de calcium apparaîssent tout d'abord près du limbe entourant le bord cornéen dans la région de l'ouverture palpébrale. Une plaque blanche dense peut se former, elle a tendance à s'étendre vers l'extérieur sur le méridien horizontal. Les dépôts blancs sous épithéliaux sont fréquemment en plus grand nombre le long des vaisseaux; quelquefois les dépôts surélévant la membrane conjonctivale peuvent donner lieu à une réaction inflammatoire, folliculaire qui provoque une hyperhémie conjonctivale; c'est l'oeil rouge que décrit Berlyne (6) dans les insuffisances rénales.

Dans les formes très évoluées la conjonctive peut être presque entièrement calcifiée, c'est la forme décrite par Leber sous le nom de "conjonctivite pétrifiante".

Des calcifications conjonctivales peuvent enfin se retrouver au niveau des plaques hyalines.

Notons enfin qu'au niveau de l'oeil on peut observer d'autres calcifications; ainsi Heath (35) (1961) a décrit des dépôts de calcium dans la sclérotique et dans le corps ciliaire chez des sujets présentant une hypercalcémie.

Ces dépôts ne s'accompagnent d'aucun signe clinique ni d'aucune réaction inflammatoire même histologique.

L'ossification de la choroïde est aussi un phénomène connu. D'après Dejean l'ossification se fait au dépend d'un tissu conjonctif de substitution pénétré à la faveur d'une inflammation chronique de longue durée. Le tissu normal disparaît et cède la place à un tissu néoformé qui donne, lui seul, naissance à l'os.

IV - ETIOLOGIE

I - CAUSES DYSTROPHIQUES

- CEINTURE BLANCHE LIMBIQUE
- KERATITE EN BANDELETTE

II - LIEES A UN TROUBLE DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

- LES HYPERCALCEMIES
- AUTRES CAUSES
  - . SARCOÏDOSES
  - . INSUFFISANCES RENALES et DIALYSES

III - DANS LES MALADIES OSSEUSES

IV - ETIOLOGIES

Les étiologies des calcifications cornéo conjonctivales sont multiples. Reprenons la classification que nous avons adoptée pour les calcifications générales, nous envisagerons successivement :

1) les calcifications dystrophiques, liées à des facteurs locaux;

2) les calcifications métastatiques, liées à un trouble du métabolisme phosphocalcique;

3) en dernier lieu celles que l'on peut observer dans les maladies osseuses.

I - LES CALCIFICATIONS DYSTROPHIQUES

En pathologie générale la substance fondamentale et ses produits de désintégration sont particulièrement aptes à fixer le calcium, ainsi une infection localisée chronique entraîne, nous l'avons vu, une fibrose puis une modification graisseuse et hyaline et secondairement des dépôts de sels de calcium. Nous retrouverons un phénomène semblable au niveau de la cornée et de la conjonctive.

A) Un phénomène dégénératif de vieillissement semble être la cause de LA CEINTURE BLANCHE LIMBIQUE. Une telle ceinture est en effet retrouvée d'après Sugar et Kobernik (50) (1960) dans 60% des cas de tous les patients au dessus de 40 ans. Sur une étude de 200 cas Collier (18) en décelle 34% sur 3 000 sujets.

Elle est rare au dessous de 40 ans pour Marty

(39) (1957), elle n'est jamais retrouvée avant l'âge de 40 ans.

La fréquence augmente avec l'âge : entre 80 et 89 ans d'après Sugar et Kobernik on la retrouve à 100%.

Pour Goar (30) on la rencontre plus volontiers chez la femme que chez l'homme : 6% d'hommes et 30% de femmes essentiellement en période post ménopausique.

L'étiologie semble donc une dégénérescence sénile; elle peut être associée dans quelques cas avec une augmentation de la lipémie (Collier) (38).

Kluyskens et Von Conneyt (1947) pensent qu'il y aurait un trouble des échanges de nutrition au niveau du limbe. Paufique (44) suggère l'existence d'une atteinte de l'humeur aqueuse et de l'endothélium de la cornée. Thomas (52) en fait une forme de dégénérescence secondaire à la sclérose des vaisseaux du limbe. Collier (1961) note dans 73% des cas une augmentation des lipides et du cholestérol; par ailleurs il constate une augmentation des β globulines dans 85% des cas et des γ dans 72%. Scnyder (1939) et Berliner relèvent la possibilité d'un caractère héréditaire et familial; la ceinture peut survenir avec d'autres atteintes cornéennes de caractère familial.

L'existence d'une ceinture blanche limbique est donc le plus souvent un fait anodin cependant elle doit nous faire penser à la possibilité d'un trouble de la lipémie et de la cholestérolémie.

OBSERVATIONS

Nos observations vont à l'appui de cette conclusion.

Observation n°1

M. CAU... 59 ans : atteint de P.C.E examen oph. : A.V. : 10/10 ODG
Segment antérieur : ODG ceinture blanche limbique avec un léger espace clair.
Sur la conjonctive ODG présence de dépôts phosphocalciques et d'une pinguecula.
Le fond de l'oeil montre des signes de sclérose banale.
Le bilan biologique : urée 0,30 Cholestérol 3gr, Ca :90 PH : 48 calciurie 185, Phosphaturie : 145.

n°2

M. BE... 46 ans : atteint de P.C.E examen oph.: A.V.: 10/10 ODG. Calcifications conjonctivales ODG. Arcs limbiques surtout côté nasal et oeil droit. Le test de Shirmer est positif. Le FO révèle des artères avec un reflet cuivré.
Le bilan biologique : urée 0,45 Cholestérol 2,80gr.

n°3

Mme CHAL...66ans : bacillose pulmonaire - ex oph.A.V 8/19 ODG et 5/10 OG. Quelques calcifications conjonctivales. Caractère capsulaire postérieure ODG. Arcs limbiques ODG . F.O : signes de sclérose et de légère HTA
Le bilan biologique : urée 0,40 Cholestérol 3,20 CA : 95 caciurie 190.

n°4

Mme CAR... 65ans : sans antécédents pathologiques - ex. oph.:9/10 ODG. Quelques calcifications conjonctivales. Xanthélasma. Arcs limbiques ODG importants.
Bilan biologique : urée 0,40 Cholestérol 3,60 Lipides totaux 11gr.

n°5

Mme LAGEN. 59ans : sans antécédents pathologiques. Ex.oph.:10/10 ODG Pas de calcification conjonctivale, Gérontoxon ODG. Arcs limbiques ODG. F.O légère sclérose

et capillarose.
Bilan biologique : urée 0,45 Cholestérol 2,30 lipides 8gr.

n°6
Mme TAV... 35 ans : sans antécédents pathologiques
Pinguecula ODG avec calcifications conjonctivales.
Arcs limbiques ODG. F.O. normal.
Bilan biologique : Urée 0,50 Cholestérol 2gr CA 95 P 45.

B) Kératite en bandelette

Duke-Elder (22) distingue quatre grands groupes de causes :

- secondaires à une maladie oculaire,
- traumatiques,
- primitives,
- constitutionnelles.

1°) Ce sont les maladies oculaires qui sont le plus souvent à l'origine d'une kératite en bandelette.

a) En premier lieu les uvéites et les iridocyclites sont les formes les plus fréquentes. La kératopathie survient typiquement chez une personne âgée qui présente un oeil physique dégénératif résultant d'une iridocyclite chronique à long cours. Parfois l'oeil paraît non inflammatoire, la constatation d'une kératite en bandelette doit faire rechercher des séquelles d'iridocyclites.

b) Un groupe doit être différencié : c'est l'association d'une kératite en bandelette avec

une iridocyclite évoluant sur un terrain rhumatismal arthritique:

- en particulier chez l'enfant, la fillette surtout, l'opacité appartient à la triade symptomatique: iridocyclite bilatérale, opacité en bandelette et cataracte. On l'observe aussi bien dans la maladie de Still que dans le rhumatisme déformant. Pour Paul Bonnet (9) la constatation d'une opacité en bandelette chez un enfant atteint d'arthrite même monoarticulaire signe la nature rhumatismale de l'affection.

- L'évolution chez l'enfant d'une opacité en bandelette et d'une iridocyclite torpide doit faire redouter l'apparition d'un rhumatisme.Il en est un peu de même chez l'adulte.

c) un troisième type de kératite en bandelette se retrouve dans les cas de glaucome chronique et de glaucome absolu.

d) Plus rarement enfin on constate une telle opacité en bandelette lors de séquelle dernière d'une kératite interticielle syphilitique (Holmes Spicer 1924) et de kératite interticielle tuberculeuse.

Retenons que la présence d'une kératite en bandelette et d'une cataracte chez une personne âgée est souvent une contre indication à une intervention chirurgicale.

2°) Traumatiques

Elles sont rares: elles sont secondaires à une longue exposition à des irritants.

- vapeurs de mercure (Uarke 1820)
- poussières de calomel (Fuchs 1926)
- vapeurs de bicarbonate de calcium (Merz Weigandt 1927).

On peut rapprocher la dystrophie en bandelette des Pays Tropicaux (Bietti 1955, Nataf 1957) dont l'origine serait le fait des conditions climatiques mais aussi de perturbations métaboliques ou d'une agression virale. L'infiltration calcaire est cependant plus nodulaire, plus centrale.

3°) Primitives

C'est une des formes les plus rares, elles sont mises en doute par Bonnet qui les considère secondaires à une atteinte de l'uvée passée inaperçue ou à un trouble métabolique.

Cependant le caractère héréditaire familial a été retrouvé dans quelques cas. Notamment Taylor (1959) rapporte le cas de 16 sujets du sexe masculin sur 36 dans 6 générations présentant une kératite en bandelette à la naissance ou durant les premiers mois de la vie, qui progressa et entraîna une opacification complète de la cornée. Cette kératopathie était il est vrai aussi associée avec d'autres anomalies, cataracte, dégénérescence choriorétinienne.

4°) Constitutionnelles ou secondaires à un trouble du métabolisme phosphocalcique que nous étudierons dans le chapitre suivant .

Observation n°6

Sif .... 5 ans Maladie de Still à l'âge de 4 ans. Ex Oph. OD 8/10 OG PL OD: normal OG : kératite en bandelette,

ire de la fente palpébrale sur tout le méridien horizontal.
ataracte pathologique. FO normal à OD inéclairable à OG.
ilan biologique actuellement normal.

° 8
r LAGR ... 55 ans - Glaucome chronique OD décelé il y a
5 ans. Ex. Oph : AV OD 1/20 OG 8/10 OD Kératite en ban-
elette gagnant l'aire centrale de la cornée. Quelques
pacités cristalliniènes. Tonus : 35 OG Arcs limbiques
onus 21
ilan biologique : urée 0,49 Cholestérol 2,40.

II - LES CALCIFICATIONS CORNEO CONJONCTIVALES DANS DANS LES TROUBLES DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Les dépôts de calcium secondaires à un trouble du métabolisme phosphocalcique ont d'abord été constatés par Meesman (1938), puis par Madilmann (1941), Walsh et Howard (1947) (58) Fleischner et Smalek (1949) Gifford et Maguire (1954) (29) Leira (1954) (37).

Sur le plan clinique le plus souvent les dépôts se présentent sous l'aspect d'une ceinture blanche limbique avec un espace clair fréquemment; dans les cas sévères on a noté l'aspect de kératite en bandelette typique entraînant même quelque fois une gène de la vision. Les calcifications sont bilatérales et symétriques siégeant au niveau de la conjonctive et de la cornée.

En théorie les troubles du métabolisme phosphocalcique se traduisent cliniquement par une hypercalcémie. Effectivement il existe des affections où l'hypercalcémie est constante et où l'on observe des calcifications cornéo conjonctivales; mais il existe

aussi des affections dans lesquelles on retrouve un trouble du métabolisme phosphocalcique et où l'hypercalcémie n'est pas toujours constante et où l'on observe aussi des calcifications.

Aussi nous étudierons deux chapitres :

- les calcifications cornéo conjonctivales dans les états hypercalcémiques;

- les calcifications dans les états ou l'hypercalcémie est inconstante : Sarcoïdose, insuffisance rénale et dialyse rénale.

A - LES HYPERCALCEMIES

Avant d'en envisager les causes, nous allons étudier les signes cliniques qui nous permettent de poser le diagnostic d'hypercalcémie.

1) Clinique

L'intoxication par le calcium en excés se traduit par un certain nombre de symptômes; l'expression clinique en est variable, les manifestations polymorphes.

Le plus souvent les signes sont vagues, peu évocateurs car non spécifiques souvent dissociés voire même absents en particulier chez l'adulte. Il ne faut donc pas trop compter sur la clinique pour faire le diagnostic d'hypercalcémie mais essentiellement sur les données de laboratoire.

1°) Les signes fonctionnels généraux sont caractérisés par :

. des troubles digestifs : rarement absents
une anorexie pour tous les aliments,
une constipation
une dyspepsie haute pouvant entraîner un amaigrissement;

. une polydipsie avec sécheresse de la bouche

. une polyurie

. une asthénie physique intellectuelle permanente

. une apathie, somnolence.

2°) Les signes plus spécifiques d'une atteinte parathyroïdienne sont :

. rénaux et digestifs

. osseux

a) Les signes rénaux sont marqués par :

. la lithiase rénale
Elle est la complication la plus fréquente 60%, souvent révélatrice d'hyperparathyroïdisme surtout chez la femme.

. La néphrocalcinose
Radiologiquement visible que dans 10% des cas.

. L'insuffisance rénale
Qui est présente après une évolution longue.

. Le syndrome polyuropolydrypsique.

b) Les signes osseux

Les douleurs osseuses profondes, diffuses surtout au niveau du bassin et de la colonne vertébrale.

L'ostéosclérose diffuse atteignant les diaphyses et métaphyses et les os plats.

Les signes radiologiques inconstants :

au niveau de la main : aspect "usé et sucé" des phalanges.

au niveau du crâne "aspect poivre et sel" ou "mangé aux mites".

Sur l'ensemble du squelette on note une déminéralisation diffuse ou des lésions pseudo kystiques ou géodiques.

La biopsie osseuse peut être un élément de diagnostic.

c) Les signes digestifs

Un ulcère gastro duodénal résistant souvent aux thérapeutiques habituelles.

Une pancréatite chronique ou une lithiase canaliculaire découverte d'examen radiologique.

3°) Les signes de calcifications métastatiques

Sont nombreux, les premiers se traduisant au niveau du rein

- calcifications artérielles

. Aorte surtout, artéres fémorales

. Viscérales

Les précipitations calciques se font d'abord au niveau de la média

- Au niveau du coeur
  Quelque fois on note un souffle systolique, chez l'enfant hypercalcémique du à une sténose aortique supra valvulaire

- Au niveau du pancréas
  Calcification canaliculaire ou parenchymateuse.

- Au niveau de l'oreille
  Précipitations calciques dans le tympan et surdité.

4°) Signes biologiques permettent, souvent eux seuls, de faire le diagnostic.

surtout la triade
- Hypercalcémie : augmentée au dessus de 105 mg
- Phosphorémie abaissée = 15 à 25 mg
- Hypercalciurie = limite moyenne 250 mg u 300 mg/24h

Hyperphosphaturie
Phosphotases alcalines

traduisent l'activité des ostéoblastes, elles ont peu de valeur car une bonne proportion des phosphatases alcalines sériques sont d'origine hépatique.

2) Causes d'Hypercalcémie

Les hypercalcémies peuvent être occasionnées par des affections très disparates. On doit penser en premier lieu à l'hyperparathyroïdisme bien que ce ne soit pas la cause la plus fréquente. Il existe bien des cas ou plusieurs causes s'intriquent.

Nous pouvons distinguer :

- les causes parathyroïdiennes
- les hyperabsorptions intestinales de calcium
- les excès d'apport
- les affections néoplasiques et les hémopathies.

Dans chacune de ces causes, il existe des calcifications cornéo conjonctivales que nous envisagerons au passage.

1°) Les causes parathyroïdiennes

L'hypercalcémie peut être la conséquence soit d'une hyperparathyroïdie primitive soit secondaire.

a) l'hyperparathyroïdie primitive, décrite sous le nom de maladie de Von Resklinhausen.

Dans 80 % des cas elle relève d'un adénome, rarement d'un cancer, quelque fois d'une hyperplasie diffuse de la parathyroïde.

Les calcifications cornéo conjonctivales sont presque constantes dans de tels états. Elles ont été décrites par Walh et Howard (58), Cogan Albright(16) et Barter; Gooside (31) décrit de telles calcifications chez une femme décédée des suites d'une intoxication généralisée et qui présentait des dépôts phosphocalciques sur la sclère , le corps ciliaire, la conjonctive et la cornée. Les dépôts ne se retrouveraient que dans les cas où il y a des modifications osseuses; un hyperparathyroïdisme sans ostéite fibreuse n'entraînerait pas de modifications occulaires.

b) L'hyperparathyroïdisme secondaire et tertiaire

(C'est à dire une hyperparathyroïdie secondairement autonomisée), ce sont les états où comme le définit Albright les besoins en parathormone sont accrus. Parmis les principales causes notons les déficits en calcium, les pertes de calcium par les fécés et surtout les causes rénales que nous traiterons à part.

Observation n°9

Mme HENR... 39 ans : Antécédents de lithiase urinaire, lithiase salivaire, présence de calcifications pancréatiques. Ex. Oph. : A.V. 10/10 ODG calcifications conjonctivales ODG arcs limbiques avec un espace clair, surtout marqués côté nasal. F.O. : normal.
Bilan biologique actuellement normal.

n° 10
Mme CAR ... 44 ans : Thyroïdectomie il y a 5 ans pour adénome : suspicion d'hyperparathyroïdisme; actuellement tétanies hypocalcémiques suites de l'intervention.
Absence de néphrocalcinose.
Ex. Oph. : AV 10/10 ODG pas de calcifications conjonctivales. Arcs limbiques ODG cataracte capsulaire postérieure F.O : signes d'HTA et de sclérose.

2°) Les hypercalcémies par hyperabsorption intestinale

relèvent de 3 grandes étiologies :
- l'intoxication par des doses massives de vitamines D,
- l'hypersensibilité à la vitamine D essentiellement l'hypercalcémie idiopathique du nourrisson; certains auteurs classent les sacoïdoses dans cette étiologie, nous les traiterons dans un chapitre à part étant donné le caractère encore discuté de la

physiopathogénie de l'hypercalcémie que l'on retrouve inconstament dans les sarcoïdoses.

- Les hypercalcémies idiopathiques, dont le syndrome de Franconi Schlesinger, constituent la 3ème grande étiologie.

a) L'intoxication à la vitamine D

Les premières calcifications cornéo conjonctivales ont été décrites par Meesmann en 1938 en observant les yeux d'un malade traité abusivement par la vitamine D; il émit l'hypoyhèse d'une relation entre l'hypercalcémie créée par la thérapeutique et ces infiltrations oculaires. Walsh et Howard en 1947 rapportent les cas de 7 malades intoxiqués par la vitamine D qui présentaient les mêmes opacités conjonctivales et cornéennes sur des yeux par ailleurs normaux. Cogan et Albrigt 1948 réunissent cinq cas semblables. Rubin (49) (1964) décrit une telle atteinte chez douze adultes et deux bébés présentant une intoxication à la vitamine D. Il note de plus de fines hémorragies près du limbe.

L'existence de ces calcifications est relativement précoce; la constatation de tels dépôts chez un malade traité par la vitamine D est un signe qui doit faire interrompre de toute urgence le traitement; le pronostic est en quelque sorte vital car il semble que ces calcifications précèdent la calcinose rénale qui est irréversible.

b) L'hypercalcémie par hypersensibilité à la vitamine D :

Dans ce cadre nous étudions l'hypercalcé-

mie idiopathique du nourrisson. La description d'un tel cas est rapportée par Harley (34) (1965). Les premières manifestations cliniques sont l'apathie, l'anorexie, le vomissement et une faiblesse musculaire; l'enfant sévèrement atteint a un faciès particulier avec un nez en marmite, un épicanthus et un hypertélorisme; de plus il présente un retard mental, un nanisme, une hypertension, une néphrocalcinose, une craniosténose et une ostéosclérose. Sur le plan ophtalmologique Harley note l'existence de calcifications cornéennes à type de kératopathie en bandelette et une atrophie bilatérale.

c) Les hypercalcémies idiopatiques : peuvent enfin être classées dans les hypercalcémies par hyperabsorption intestinale. La présence d'une kératite en bandelette et de dépôts calcaires conjonctivaux ont été rapportés par Miller (40) à propos d'un cas de syndrome de Fanconi Schlesinger.

3°) Les excès d'apport en calcium constituent la 3ème grande cause des hypercalcémies. Ils sont essentiellement représentés par le syndrome de Burnet du lait et des alcalins. C'est en observant un tel cas que Bottino (3) a décrit une conjonctivite pétrifiante type Leber et des dépôts cornéens. Cogan et Albrigt ont rapporté dans leurs publications le cas de 7 malades urémiques qui présentaient une néphrocalcinose et des calcifications cornéo conjonctivales dues à une hypercalcémie en rapport avec un syndrome de Burnett.

4°) Dans les affections néoplasiques et dans les hémopathies on retrouve souvent une hypercalcémie; elles représenteraient 75% des hypercalcémies.

On l'observe surtout au cours des ostéolyses des affections malignes :

- les cancers viscéraux avec métastases, les cancers du sein, de l'utérus, des ovaires, digestifs, du pancréas, de la thyroïde, du larynx.

- le Kalher : dans 20 à 30 % des cas l'hypercalcémie est surajoutée aux lésions du rein myelomateux.

- Les lymphoréticulopathies malignes Hogkin, lymphosarcomes.

On a décrit enfin des hypercalcémies paranéoplasiques; pour Lafferty elles représenteraient 15% des hypercalcémies.

Ainsi après 50 ans une hypercalcémie peut révéler un cancer notamment bronchique ou rénal.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de description de calcifications cornéo conjonctivales au cours de telles affections. Nous avons pu en observer chez un malade âgé de 79 ans qui présentait un cancer du larynx. Cependant l'absence d'un bilan biologique complet ne nous permet pas d'affirmer que ces calcifications sont en rapport avec une hypercalcémie. L'origine dystrophique étant donné l'âge du malade, n'est pas à écarter.

B - AUTRES CAUSES

1) Les Sarcoïdoses (BBS)

On retrouve inconstamment une hypercalcé-

mie lors de sarcoïdoses. Il existe un trouble du métabolisme phosphocalcique dont la pathogénie n'est pas encore bien élucidée. Pour certains une hypersensibilité à la vitamine D en serait la cause; pour d'autres c'est l'hyperprotidémie. On note dans les sarcoïdoses une hypergammaglobulinémie; le calcium lié aux protéines augmente, le calcium diffusible s'abaisse ainsi que la calcémie, d'où hyperparathiroïdisme secondaire. Par ailleurs, les malades atteints de sarcoïdoses reçoivent parfois des doses de vitamines D.

Les dépôts cornéo conjonctivaux au cours de B.B.S ont été décrits par Friedman (1951) Cogan (1937 Hoyle et Smellie (1961); ils ont le même aspect clinique que dans les cas précédents. Ils sont peut être à l'origine de l'hyperhémie conjonctivale que l'on constate fréquemment chez les malades.

2) Au cours d'insuffisance rénale et des dialyses

Sur le plan physiopathologique la formation de ces dépôts phosphocalciques est mal connue et semble liée à de nombreux facteurs : certains retiennent l'action de l'hypercalcémie qui est parfois retrouvée; pour d'autres (Berlyne), c'est l'élévation du produit Ca x P au dessus de 70 qui favoriserait de tels dépôts; le rôle enfin d'un hyperparathyroïdisme semble prépondérant (Traeger)

La description détaillée de telles manifestations oculaires a été publiée par de nombreux auteurs. Elles furent signalées pour la première fois par Perrin (45) et Abrams en 1966 (1). Les autres publications que nous pouvons retenir sont celles de Berlyne (5) 1967 et 1968 de Cotten 1968 (20) Caldeira et Sabbaga (15)(1970), Bec ph. (3) 1971, Déodati et Bec 1971.

Leur fréquence est importante : 11 sur 13 malades pour Perrin et Ventelon (45); 13 sur 20 pour Abrams; 20 cas sur 26 pour Comty; 6 cas sur 6 pour Cotten.

La date d'apparition de ces dépôts chez les dialysés rénaux paraît variable dans la série de Perrin et Vantelon les calcifications sont découvertes 7 fois dans les premières semaines du traitement, 2 fois avant le début des séances et 2 fois au contraire tardivement de 6 à 22 mois après le début de celui-ci.

Les calcifications sont localisées sur la cornée et sur la conjonctive. Sur la cornée elles sont sous la forme d'un arc limbique de hauteur variable selon l'étendue du dépôt mais toujours superficiel et respectant le centre cornéen; elles présentent peu de différence avec la ceinture blanche limbique de Vogt. Elles n'ont pas de tendance à l'extension vers le centre cornéen; il est à noter cependant, que les observations chez les dialysés sont relativement courtes du fait que ces malades reçoivent une greffe rénale ou que leur durée de vie est brève.

Sur la conjonctive, elles se présentent sous la forme de petites plaques réfringentes dans l'aire de la fente palpébrale entraînant ou non une réaction inflammatoire localisée. C'est "l'oeil rouge" de l'insuffisant rénal décrit par Berlyne.

Ces calcifications semblent précoces et précéder l'apparition de dépôts calcaires dans d'autres organes. Cette précocité peut n'être

qu'apparente et liée à la facilité avec laquelle on peut observer le segment antérieur de l'oeil. Pour Comty et Smaldom (19) elles pourraient survenir isolément. Traeger (54) note que dans 50% des cas de la série de malades observés elles étaient associées avec d'autres calcifications métastatiques.

L'évolution tardive de ces calcifications a été décrite par Perrin et plus récemment par Caldeira (15). Les dépôts calciques semblent réversibles suivant l'évolution et se transforment parallèlement aux fonctions rénales. Il est rapporté l'observation d'un homme atteint d'insuffisance rénale avec des dépôts calciques typiques au niveau de la cornée et de la conjonctive. Onze jours après la greffe de rein, les dépôts dans la conjonctive avaient presque totalement disparu, les dépôts cornéens étaient présents encore, mais réduits nettement. Lors de rechute de l'insuffisance rénale les dépôts calciques réapparurent et persistèrent jusqu'à la mort du malade.

Observations :

n°11
Mr B... Alain : Opéré le 26 mai 1969 pour thrombose de l'artère rénale. HTA 20/11 (examen du 11/6/69)
Ex. Oph. : A.V = OD 3/10 OG 1/10 BM : oeil rouge, quelques calcifications conjonctivales, pas de dépôts cornéens. TAR : 125. FO : oedème papillo rétinien, hémorragies et exsudats, ébauche d'étoile maculaire.
Ex. du 4/3/70 : 1ère dialyse en août 1969. AV = OD 5/10 OG 3/10 BM.: dépôts phosphocalciques conjonctivaux et cornéens para limbiques de X à VIII heures et de II à IV h. F.O : oedème papillo rétinien. TAR 35 TAH 11/5.

n° 12
Mr CALL ... 16 ans : syndrome néphrotique. 1ère dialyse février 1969
Ex. Oph du 4/3/70 : AV = 10/10 ODG BM : pas de calcification conjonctivale, arc limbique ODG peu étendu. F.O : léger flou papillaire, artères cuivrées.

n°13
Mme CAV... 31 ans : Néphrite hypertensive 1ère dialyse mars 1969
Ex. Oph. du 23/2/70 AV 9/10 OD 10/10 OG BM. calcifications conjonctivales avec hyperhémie, arcs limbiques ODG surtout secteur nasal. FO : artères cuivrées.
TAR 40 - Examen général révèle la présence de calcifications articulaires.

n° 14
Mr FRA... 16 ans : syndrome néphrotique et surdité bilatérale. Non dialysé
Examen du 4/3/70 AV : 10/10 ODG BM. : segment antérieur normal. FO léger oedème papillo rétinien.

n° 15
Mme GAR ... 55 ans : Polikistose rénale. 1ère dialyse novembre 1966
Ex. Oph. du 23/2/70 AV OD 8/10 (Opérée de cataracte) OG. P.L (cataracte totale)BM. calcifications conjonctivales surtout le long de la pinguecula, arc limbique ODG. FO : sensiblement normal. L'examen général révèle l'existence de calcifications vasculaires importantes.
Examen du 4/3/70 : pas de changement.

n° 16
Mr GOM ... 23 ans : Néphrite hypertensive. 1ère dialyse novembre 1967; nephrectomie en 69. Examen Oph. du 25/9/67 AV : 10/10 ODG BM : pas de dépôts calciques notés. Début de pinguecula FO : léger oedème papillo rétinien. Signes d'HTA. TAR 80 TAH 26.
Examen Oph. du 21/10/69 AV : 10/10 ODG. BM : hyperhémie conjonctivale et calcifications le long de la pinguecula surtout arc limbiques de X heures à VIII et de II à IV. Le cristallin présente de fines opacités puntiformes postérieures. FO : oedème papillorétinien artères grèles cuivrées, exudats maculo papillaires.

TAR 65. Pas de calcifications vasculaires ni articulaires.

n° 17
Mr LO ... 46 ans : glomérulonéphrite HTA. 1ère dialyse septembre 1968
Ex. Oph. (28/4/69) AV :7/10 ODG BM.: dépôts calciques conjonctivaux et arcs limbiques ODG. FO.: rétinopathie HTA où domine la sclérose des vaisseaux et un oedème papillo rétinien. TAR 50
Ex. du 10/5/70 : légère extension des calcifications oculaires . L'examen général montre des calcifications vasculaires.

n° 18
Mr MAS ... 39 ans :G.N. albuminurique. 1ère dialyse janvier 1970.
Ex. Oph. du 8/12/69. AV 8/10 ODG BM : pas de calcification. FO : sensiblement normal. TAR 30.
Ex. Oph. du 23/2/70 : pas de changement.
Ex. Oph. du 4/5/70 : quelques fins dépôts calciques conjonctivaux ; cornée normale.

n° 19
Mme MILL ... 34 ans :G.N.A. 1ère dialyse en septembre68
Ex. Oph. du 18/4/69 AV. 10/10 OD et 2/10 OG (Myopie) BM. pas de dépôt calcique. Opacitées ss capsulaires ant. et post. poussièreuses type endocriniennes
F.O : artères sinueuses et OD manchon de périartérite segmentaire temporale inférieure. TAR 30.
Ex. Oph. du 23/2/70 : dépôts conjonctivaux avec hyperhémie conjonctivale, pas d'arc limbique
Ex. Oph. du 4/5/71 : arcs limbiques ODG examen identique par ailleurs.

n° 20
Mr SEG ... 32 ans : GN chronique. 1ère dialyse nov.68
Ex. Oph. du 18/4/69 : AV : 9/10 ODG. BM.: pas de dépôt calcique. FO.oedème papillo rétinien TAR 40 TAH 15/10
Ex. Oph. du 3/4/70 : fins dépôts sur la conjonctive et léger arc limbique.

n°21
Mr VIC... 29 ans G.N. HTA 1ère dialyse décembre 1968
Ex. Oph. du 20/2/70: AV : 10/10 ODG BM: dépôts sur la conjonctive bulbaire, arc limbique avec un espace clair. FO.: reflet cuivré des artères, signes d'HTA; TAR 45 TAH 16/10.

Il semble donc bien que l'existence de calcifications cornéo conjonctivales soit quasi constante à plus ou moins longue échéance chez les dialysés rénaux. Leur constatation à la lampe à fente doit faire rechercher une insuffisance rénale soit due à une hypercalcémie, soit compliquée d'hyperparathyroïdisme secondaire.

III - LES CALCIFICATIONS CORNEO CONJONCTIVALES DANS LES MALADIES OSSEUSES.

Nous envisagerons successivement la maladie de Von Reclinhausen, l'ostéodystrophie d'Albright, la maladie de Paget, la maladie d'Albert Schoenberg.

1°) La maladie de Von Reclinhausen a déjà été étudiée dans les hyperparathyroïdismes; rappelons que les dépôts phosphocalciques ne se trouvent que dans les cas où il y a des modifications osseuses.

2°) L'ostéodystrophie d'Albrigt est une affection dont l'origine est peu connue, qui se manifeste dans l'enfance ou à la puberté; elle est caractérisée par une ostéite fibreuse disséminée, une pigmentation cutanée en " R " et des troubles

endocriniens (puberté précoce, hyperthyroïdie). La calcémie est le plus souvent normale.

Nous avons observé le cas d'un enfant (Sou... âgé de 9 ans) AV. 10/10 ODG BM présence d'un arc limbique avec un espace clair de X heures à VII et de II à IV heures, le FO était normal.

3°) La maladie de Paget est une affection chronique caractérisée par l'hypertrophie et la déformation des os, en particulier des os des membres, du thorax et du crâne; sur le plan biologique on retrouve une calcémie et une phosphorémie normales ou peu augmentées, une hypercalciurie et les phosphatases alcalines souvent très augmentées.

Sur le plan oculaire des calcifications cornéo conjonctivales n'ont été observées que dans des cas qui avaient été traités par des doses de viramines D; par ailleurs, on peut observer au niveau de la cornée une dégénérescence nummulaire bilatérale faite d'opacités bruns gris dans le stroma superficiel. Au FO. : une artériosclérose rétinienne, des hémorragies, une atrophie optique, souvent des stries angioides dues à l'altération spécifique du tissu élastique. Il a été noté enfin des paralysies du VI (Calmette, Deodati, Bec).

4°) Maladie d'Albert-Scheonberg ou maladie des os marbrés est une maladie héréditaire caractérisée par une déficience endocrinienne, un épaississement des os et une hypercalcémie.

On ne trouve pas de calcifications cornéo conjonctivales décrites dans la littérature.

Il a été décrit des compressions optiques, des atteintes des nerfs craniens, des exophtalmies par calcification orbitaire.

V - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1) CEINTURES BLANCHES LIMBIQUES

2) KERATITES EN BANDELETTE

3) CARACTERES DISTINCTIFS A L'ULTRA MICROSCOPE ENTRE LES CALCIFICATIONS DYSTROPHIQUES ET METABOLIQUES

V - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Qu'il s'agisse de kératite en bandelette, de ceinture blanche limbique, d'arc limbique, les dépôts cornéens siègent toujours en superficie au niveau de la membrane de Bowman.

Un bref rappel anatomique nous permettra de mieux situer les lésions :

- la cornée est constituée dans ses couches antérieures d'avant en arrière par un épithélium avec une membrane basale, la membrane de Bowman, le parenchyme.

- La membrane basale de l'épithélium est une fine couche de 100 Amströn d'épaisseur, portant des desmosomes qui l'unissent à l'épithélium comme toute basale elle est constituée par des polysaccharides, des phospholipides et de la réticuline.

- La membrane de Bowman épaisse de 12 microns est séparée de la membrane basale par un espace clair; sa face profonde, imprécise se continue dans le stroma. Elle est formée par un empilage de fibrilles de collagène.

LES CEINTURES BLANCHES LIMBIQUES

Nous nous reportons aux études faites par Toledo (53) (1958) Franceschetti et Forgacs (25) (1959), Sugar et Kobermick (50) (1960). L'essentiel de la lésion est constitué par une destruction de la membrane basale et de la membrane de Bowman ainsi que des lamelles superficielles du stroma associées avec un dépôt de particules de calcium. On trouve aussi des zones de dégénérescence hyaline et élastique. L'épithélium superficiel est légèrement hypertrophié.

LES KERATITES EN BANDELETTE

Nous devons l'étude histologique à Cogan et à ses collaborateurs (1948), à Gartner et Rubner (1955); plus récemment Pouliquen et Haye (47) (1967) en ont détaillé l'ultrastructure.

a) Histologie

Les altérations siègent au niveau de la région sous-épithéliale de la cornée.

La membrane de Bowman qui reste normale dans la portion centrale de la cornée devient progressivement calcifiée vers la périphérie où la calcification s'étend jusqu'aux couches superficielles du stroma.

Entre la couche basale et la membrane de Bowman survient une prolifération conjonctivale, une infiltration de tissu cicatriciel avec des faisceaux de fibrilles de collagène de calibre varié, des fibrocytes. On note l'existence de vésicules arrondies extra cellulaires que l'on rencontre dans les dystrophies lipidiques ou d'autres natures à contenu homogène.

Dans la partie antérieure de ce tissu néoformé, il peut y avoir des plaques de calcaire dont quelques unes font surface à travers l'épithélium.

Les lames antérieures du stroma sont aussi imprégnées de calcaire.

Les lésions conjonctivales ont été étudiées après biopsie, chez un malade dialysé, par Berlyne et plus récemment par Déodati et Bec dont nous rapportons l'observation; la biopsie conjonctivale a montrée la présence sous l'épithélium de cristau

colorés en rouge par l'alizarine et paraîssant donc correspondre à du calcium mêlé à du fer. Ils ont observé également des lésions inflammatoires lymphoplasmocytaires sous épithéliales secondaires probablement à la présence de ces cristaux et responsables de : l'hyperhémie et de l'aspect vésiculeux observé cliniquement.

b) Au microscope électronique

Pouliquen note deux aspects particuliers :

1 - Une surcharge diffuse du tissu conjonctif par de petites formations en forme de fines aiguilles éparpillées. Elles sont situées entre les fibrilles de collagène. Cet aspect est retrouvé aussi dans les espaces intercellulaires de l'épithélium (existence d'une circulation intercellulaire de calcaire au niveau de l'épithélium ?)

2 - Des dépôts beaucoup plus volumineux, grossièrement sphériques isolés ou agglomérés. Dépôts qui sont plus profonds que les précédents, de constitution homogène, très finement granuleux, plus denses à la périphérie qu'au centre. Ils sont hérissés de traînées poudreuses qui insensiblement se dispersent autour d'eux.

Pouliquen émet l'hypothèse de l'existence de deux formes différentes d'infiltration calcaire ne pouvant savoir s'il s'agit de deux temps différents de calcification évoluant l'un dans l'autre ou bien de deux formes différentes de dépôts.

Il semble qu'il y ait une différence anatomopathologique entre les calcifications dans les troubles du métabolisme phosphocalcique, les états d'hyperparathyroïdie et les kératites en bandelette sans élévation du taux du calcium sérique dystrophique.

Berkow (7) (1968) étudiant les calcifications cornéennes dans un cas d'hyperparathyroïdie secondaire note les faits suivants :

Cliniquement la calcification n'était pas détectable, mais l'examen microscopique révélait l'existence de calcification dans l'épithélium. Le calcium était déposé sous forme de larges cristaux d'hydroxyapatite dans le noyau et le cytoplasme; mais de façon plus importante dans le noyau.

Il trouve une structure cristalline semblable dans l'épithélium conjonctival et la substance propre, les cristaux de calcium étant allignés le longdes axes des fibres de collagène.

Dans les kératites en bandelette le calcium est extra cellulaire et confiné à la zone sous-épithéliale et à la membrane de Bowman. La calcification apparaît sous la forme de sphérules composées de minuscules cristaux arrangés en cercles concentriques de densité électronique variable. Les sphérules tendent à se réunir en de larges aggrégats ou conglomérats.

Berkow émet l'hypothèse que dans les états d'hyperthyroïdie, la parathormone serait la cause des dépôts intra cellulaires de calcium dans les cellules normales; les cristaux seraient localisés dans les mitochondries.

On peut supposer que les calcifications évoluent. Il peut y avoir lyse cellulaire, phénomène de nécrose et libération de calcium. La calcification prenant alors secondairement l'aspect de la kératite en bandelette dystrophique.

VI - TRAITEMENT

VI - TRAITEMENT

Les lésions de ceintures blanches limbiques ne nécessitent pas de traitement. Elles n'entraînent que très rarement des signes fonctionnels. Elles ne sont le plus souvent qu'une découverte d'examens systématiques.

Les calcifications dystrophiques, les kératites en bandelette par contre, relèvent d'une indication thérapeutique locale quand elles entraînent un trouble visuel.

Certains auteurs ont préconisé de solubiliser les dépôts de calcaires à l'aide de Varsénates. Après abrasion de l'épithélium, on laisse couler goutte à goutte pendant environ un quart d'heure une solution de varsénate à 0,37 %.

On peut tenter un traitement par irrigation et par application sur la cornée d'un agent chélateur, EDTA. (sel de disodium, d'éthylène diamine tetra acétique acide).

Un tel traitement a été préconisé par Breinin et De Voe en 1954 (14),par Miller (40) en 1958; plus récemment par Oosterhuis J.A en 1963 (43).

En ce qui concerne les calcifications d'origine dysmétabolique , le traitement visera à corriger l'anomalie métabolique en premier lieu.

Si il y a intoxication à la vitamine D: les états d'hypercalcémie pourront être traités par l'administration de bicarbonate de sodium ou de citrate par voie orale. Après quelques mois de

traitement on peut assister à un complet éclaircissement des dépôts conjonctivaux et cornéens. Les calcifications d'origine rénale diminuent chez les malades en insuffisance rénale et chez les dialysés quand on pratique une greffe rénale. Elles réapparaîssent dès que les symptomes d'insuffisance rénale se manifestent.

C O N C L U S I O N

L'étude de 21 observations de calcifications cornéo conjonctivales relevées à la clinique ophtalmologique de l'Université Paul Sabatier nous a permis tout d'abord de les intégrer dans le cadre général des calcifications pathologiques des tissus moux. Nous avons ainsi distingué des dépôts de calcium d'origine dystrophique dus à une atteinte locale du tissu et des dépôts "métastatiques" dus à un trouble du métabolisme phosphocalcique.

La physiopathogénie du phénomène de calcification présente encore de nombreuses inconnues, mais que certains facteurs jouent un rôle très important notamment, dans le milieu, le produit Ca x P, la tension en CO2, le PH et d'autre part la nature même du tissu atteint, jouant le rôle de matrice calcifiable. Au niveau de la cornée et de la conjonctive nous retrouvons les mêmes facteurs, auxquels se surajoute le rôle de l'évaporation dans l'aire de la fente palpébrale.

Sur le plan clinique les calcifications cornéennes se présentent sous deux aspects soit en arc limbique, soit en bandelette dans l'aire de la fente palpébrale; elles siègent toujours dans les couches superficielles de la cornée au niveau de la membrane de Bowman et sont soit isolées, soit accompagnées de calcifications conjonctivales.

Sur le plan étiologique nous avons classé les calcifications cornéo conjonctivales sous trois grandes rubriques; les calcifications dystrophiques, les calcifications métastatiques dues à un trouble du métabolisme phosphocalcique et enfin les calcifications dans les maladies osseuses.

Les calcifications dystrophiques se présentent sous deux aspects cliniques : la ceinture blanche lim-

bique de Vogt qui semble être une forme de dégénérescence sénile, la kératite en bandelette qui relève de 4 grandes causes : secondaire à une maladie oculaire, traumatique, primitive et constitutionnelle.

Les calcifications métastatiques dues à un trouble de métabolisme phosphocalcique ont été envisagées, dans les états ou l'hypercalcémie est toujours manifeste et dans les états particuliers sarcoïdose et insuffisance rénale et dialyse rénale.

Au cours des maladies osseuses les calcifications cornéo conjonctivales ne sont présentes que dans la maladie de Von Recklinghausen et l'osteodystrophie d'Albright.

L'étude anatomopathologique nous a permis de préciser le siège des lésions sous épithéliales, au niveau de la membrane de Bowman et le caractère des dépôts phosphocalciques. L'ultra microscopie révelant l'existence de deux formes de dépôts : les uns sous forme de fines aiguilles disséminées, les autres sous forme de dépôts plus denses. Les cristaux de calcium intra cellulaires sembleraient être plus caractéristiques des calcifications dues à un trouble du métabolisme phosphocalcique.

Les calcifications cornéo-conjonctivales sont peu connues car elles sont secondaires. Aussi convient-il d'insister en conclusion sur l'intérêt pratique de leur découverte à l'examen à la lampe à fente.

Sous l'aspect de ceinture blanche leur constatation est souvent anodine mais peut faire rechercher une augmentation des lipides et du cholestérol.

Sous l'aspect de kératite en bandelette, nous retiendrons que cette lésion chez un sujet jeune associée à une uvéite doit faire poser le diagnostic de maladie de Still et que chez un malade âgé présentant une cataracte, elle est une contre indication à l'intervention chirurgicale.

Dans les troubles du métabolisme phosphocalcique elles sont encore d'un plus grand intérêt.

La découverte biomicroscopique récente d'une calcification cornéenne en bandelette peut être d'importance vitale chez un sujet qui prend des doses importantes de vitamine D. et peut conduire à modifier à temps la thérapeutique.

Chez un malade jeune et réputé sain, la découverte de calcifications limbiques doit faire rechercher un désiquilibre phosphocalcique et mettre en évidence, soit une atteinte primitive de la parathyroïde, soit une atteinte secondaire de la parathyroïde au cours d'I.R.

Enfin l'apport nouveau des observations faites chez les dialyses rénaux donne un regain d'intérêt à l'étude des calcifications cornéo-conjonctivales. Elles sont en effet fréquentes et leur physiopathogénie présente encore de nombreuses inconnues.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABRAM - Corneals andothers ocular findings in patients on intermittent dialysis farenal failure - Proced Roy Soc. Med. 1966, 59, 533.

2 - BABEL J. Les manifestations oculaires des troubles du métabolisme calcique et leur traitement (Entretiens Ophtal. Paris, 16-18 mai 1957). Année Thér.Clin.Oph. 8, 9, 31, 1957.

3 - BEC Ph. - Thèse Toulouse avril 1970: Etude critique de deux manifestations pathologiques apparaîssant au cours de l'hémodialyse périodique. Troubles phosphocalciques, l'hépatite épidermique.

4 - BENITEZ del CASTILLO J.M - Un caso raro de opacidad bilatéral en banda. Arch.Soc. Oftal. Hisp. amer. 23, 3, 282-287, 1963.

5 - BERLYNE : Microcristalline conjonctival calcification in renal failure - The Lancet 1968, 17, 366.

6 - BERLYNE SHAW - Real eyes in renal failure - The Lancet 1967, 7, 4.

7 - BERKOW - Calcification inusuelle dans l'hyperparathyroïdisme Am. Journ. Opht. 812,1968.

8 - BERTEAUX J. - L'opacité en bandelette de la cornée. Thèse Lyon 1956.

9 - BONNET P. L'opacité en bandelette de la cornée. Arch. Opht. Paris, 16, 1, 12-43, 1956.

10 - BONNET J.L, GROS, GROULADE COUDERT - Infiltration de la cornée par des cristaux de phosphate de calcium - Analyse anatomo pathologique et chimique. (Soc.Opht., Lyon 13 décembre 1964).

11 - BONNET P., Melle Llinca BONNET - La kératite en bandelette dans la méningite cérébrospinale. La kératite en bandelette dans la méningite cérébro-spinale (Soc.Opht. Lyon 19 juin 1955). Bull.Soc.Opht. Fr 9; 703-706 1955.

12 - BONNET P. Melle BONNET I. - Opacité en bandelette de la cornée et toxoplasmose (Soc. otoneuro-opht. Lyon 6 novembre 1955) Rev. Otoneuro-opht, 27,8, 482-483, 1955.

13 - BOTTINO C. Conjiuntivite petrificante di lever in a caso di sindrome du "milk-alkali". Ann. Ottal, 87, 11, 621-626, 1961.

14 - BREININ, De Voe A.G - Chelation of calcium with edathamil calcium disodium in band kératopathy and corneal calcium affections. Arch.Opht. Chicago 52, 6, 846-851, 1954.

15 - CALDEIRA, SABBAGA - Conjonctival and cornéal changes in rénal failure influence of renal transplantation. Brit. U. Opht. 54, 6, 399-404, 1970.

16 - COGAN D.G ALBRIGHT F. BARTER F.C - Hypercalcemia and band kératopathy. Report of nineteen cases. Arch. Opht. Chicago, 40, 6, 624-638, 1948.

17 - COLENBRANDER C. Treatmen of calcium turbidities of the cornea with ethylene-diamine tetraethane (EDTA) (Netherl. Oph. Soc. Leyden décember 13-14, 1958. Ophtalmologica, Basel 139, 6, 496, 1960.

18 - COLLIER M. - La dégénérescence limbique en ceinture blanche de Vogt. (Etude clinique et approches étio-pathogéniques) Arch.Opht. Paris, 21, 4, 329-353, 1961. Suite Arch. Opht. Paris 21, 5, 454-479, 1961.

19 - COMTY, BAILLO , SHALDOM - Excepta medica foundation (Amst.) 1966, 3, 98.

20 - COTTEN - Etude des calcifications cornéennes et conjonctivales chez des insuffisants rénaux chroniques traités par rein artificiel, Thèse Paris 1968.

21 - DOUGHMAN - Kératite en bandelette expérimentale - Arch.Opht. Chicago, 81, 2, 264-271 1969.

22 - DUKE ELDER - Diseases of the outer eye. Vol.VIII, 2, p. 898, 1087-1901.

23 - ECONOMON - Investigation Opht. 2, 361,1963.

24 - FOLK M.R - Band keratopaty associated with renal disease. Amer. J. Opht. 39,878, 1955

25 - FRANCESCHETTI A. - Eziologia e trattamento della degenerazione a cingolo della cornée. (Soc. Oftal. Lombarda 25.11.1956) Att. Soc. Oftal Lombarda 3, 225 - 38, 1956.

26 - FRANCESCHETTI and FORGACS - Ophtalmologica, 138, 393, 1959.

27 - FRANCOIS J., NEETENS A. - Thésaurimoses de la cornée (Ent.ann.Opht.Paris, 9-11 mai 1963).Année thér.clin.Ophtal. 14, 123-144, 1963.

28 - FRANCOIS J. RABAEY M. - Nouveau traitement de l'opacité en ceinture de la cornée (note préliminaire)(Soc.belge opht. Bruxelles 26.11.1961) Bull.Soc. Belge Optal. 129, 357, 361, 1961.

29 - GIFFORD E.S., Mac GUIRE E.F - Band keratopathy in vitamin D intoxication; Arch.Ophtal. Chicago, 52, 1, 106-107, 1954.

30 - GOAR - Amer Journ. Ophtal. 33, 674, 1950.

31 - GOODSIDE V. - Oculus findings in hypercalcemia- Amer. Journa; Opht. 38, 6, 856-858 1954.

32 - GUNNAR BOSTROM - Band shaped keratis in juvenile Rhumatoïd arthritis. Acta Rheum. Scand. 17, 3, 1969, 1961. Analyse in sem Hop.Paris, 39, 26, 1267-1268, 1963.

33 - HALMAY O., LUDWIG K. Bilatéral band-shaped deep keratitis and iridocyclitis in systemic lupus erythematosus. Brit. J. Ophtal. 48, 10, 558-562, 1964.

34 - HARLEY R.P., DIGEORGE - Idiopathic hypercalcemia of infancy Trans. amer. acad. Opht.otolaryng. 69, 5, 977-991, 1965.

35 - HEATH P. - Calcinosis oculi. Trans. amer.Opht. Soc. 59, 141-160, 1961.

36 - KOEPPE - Archive Ophtalmologique 91 - 363 1916
95 - 282 1918

37 - LEIRA H. Hypercalcemia and band keratopathy. (Congress Opht. septembre Gotebörg 11 juin 1954) acta phtal. Kbh, 32, 5, 605-614, 1954.

38 - LESSEL S. NORTON E.W.D - Band keratopathy and conjunctival calcification in hypophosphatasia. Arch.Opht.Chicago 71,3,497-499, 1964.

39 - MARTY - Archives ophtalmologiques Paris 17,5, 1957.

40 - MILLER S. - Band keratopathy with a report of a case of Fanconi's syndrome with calcium deposits in the cornea.(Opht.Soc. U.K. 17-19 April 1958).Trans.Opht.Soc. 78, 59-70 1958.

41 - NANO - Archive oftal B.Aires 26,276, 1951.

42 - OJERS G.M. ALFANO J. - Band keratopathy in distunbances of calcium metabolism.Arch.Oph Chicaho, 46, 5 531-535, 1951.

43 - OOSTERHUIS J.A - Treatement of calcium depots in the cornea by irrigation and by application of EDTA (netherl.ophtal.Soc. Nijmegen, december 9-10 1961) Ophtalmologica, Basel, 145, 2, 161-174, 1963.

44 - PAUFIQUE, BLANC et ETIENNE - Bull Societe Opht. France 988, 1949.

45 - PEERIMD, VANTELOM, ZIMGRAFF - Calcifications de la cornée et de la conjonctive au cours du traitement de l'hemie chronique par le rein artificiel. Ann. oculist. Paris, 199, 8, 771-783, 1966.

46 - PETTS CRICK R., HOYLE C. SMELLIE H. - The eyes in sarcoïdosis. Brit.J. Opht. 45, 7 461-481 1961.

47 - POULINQUEN - Ultrastructure de kerathopathie en bandelette. Arch. Opht. 27,149,1967.

48 - RENARD G., SARAUX H.; GANEM J. - L'opacité en bandelette primitive de la cornée et ses associations à propos d'un cas associant opacité en bandelette et maladie de Dupuytren(Soc.Opht.Paris 20.2.1960) Bull. Soc.Opht.Fr 2, 56-58, 1960.

49 - RUBIN I.V - Changes ocurring in the conjunctiva and the cornea in the cornea in D2

Hypervitaminosis. En russe West Oftal,77 3, 59-62,1964.

50 - SUGAR and KOBERNICK - Amer Journ.of Opht. 50, 101,1960.

51 - THIBERT H. - hypercalcémie et calcif. cornéen. (Soc.Opht.belge 20.6.1948) Bull.Soc.Opht. belge n° 89, 355-360, 1948.

52 - THOMAS C.I. - The cornea.Charles C.Thomas Publisher.Springfiel Illiinois 1318pp,1955 (Dépots calcaires pp 338,513,1053, dépôts de calcium 679-680).

53 - de TOLEDO - Revue Brasil, oftal 17-53,1958.

54 - TRAEGER, ZECH,BERNNARDT - métabolisme calcique et dialyse chron.109-110.Actualité néphrolog. de l'hôp. Necker 1968.

55 - URRETS ZAVALIA A. - Remocion de los depositos calcareos de la cornea con EDTA (Soc.Argent. Oftal.Corboda 29.10.1955)Arch.Oftal.B.Aires 31,2 64-66, 1956.

56 - VOGT - ARCHIVES OPHT. 106-102, 1921.

57 - VRABEC J. Contribution to the histology of secondary band-shaped keratitis. En tchèque.Cs Oftal, 21,1,72-79, 1965.

58 - WALSH F.B.,HOWARD J.E -Conjonctival and corneal lésions in hypercalcemia J.clin.Endocr.7, 644-652,1947. Analyse in opht.Lit.London, 1,4,442,1947.

59 - WALSH, MURRAY - Occular manifestations of disturbance in calc.métabolism.Amer Journ.Opht. 32,12,1657,1964.

60 - WHEELER- Soft tissue calcif.with spécial reference to its occurence in collager disease. Ann.int.med. 35,1050,1952.

61 - WAGENER H.P. The ocular manif.of hypercalc.Amer J.Med Sci 231,218,223,1956.Analyse in Survey Opht.1,4,377-380,1956.